

**Zirkadianer Verlauf von Blutglucose, Insulin und weiteren
Stoffwechselfparametern unter dem Einfluß von
 β -Pyridylcarbinol beim Hanford-Miniaturschwein**

Ursula Sorg

—
1978
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med. N. Zöllner

Zirkadianer Verlauf von Blutglucose, Insulin und weiteren Stoffwechselfparametern unter dem Einfluß von β -Pyridylcarbinol beim Hanford-Miniaturschwein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Ursula Sorg
aus München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	9. 5. 1978



Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Dr. M. Marshall sei für seine wertvollen Hinweise und für seinen stetigen Einsatz gedankt, die zum Entstehen der Arbeit wesentlich beigetragen haben. Schließlich gilt mein Dank Herrn Dr. med. R. Hagen für die Mitarbeit bei den für die Arbeit notwendigen Operationen, sowie Herrn Acini für die mühevollen Tierhaltung.

SİNGİTİM

Öğretmenlerin ve öğrencilerin öğrenme ve öğretme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır. Öğretmenlerin öğrencilerin öğrenme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır.

Öğretmenlerin ve öğrencilerin öğrenme ve öğretme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır. Öğretmenlerin öğrencilerin öğrenme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır.

Özer

Öğretmenlerin ve öğrencilerin öğrenme ve öğretme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır. Öğretmenlerin öğrencilerin öğrenme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır.

Öğretmenlerin ve öğrencilerin öğrenme ve öğretme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır. Öğretmenlerin öğrencilerin öğrenme süreçlerini etkili ve verimli hale getirmek için kullanılabilecek yöntem ve teknikler, bu bölümde ele alınmaktadır.

Einleitung

Nicotinsäure und ihr Alkohol β -Pyridylcarbinol werden erfolgreich in der Behandlung von Hyperlipoprotein - ämien, speziell zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel eingesetzt. Ihre antilipolytische Wirkung ist in zahlreichen Studien nachgewiesen und zu erklären versucht worden (3,74,76).

Diesem positiven Effekt, dem in der Prophylaxe der Arteriosklerose und besonders der Koronarsklerose eine bedeutende Rolle zugesprochen wird, steht als Nachteil eine mögliche Verschlechterung der Glucosetoleranz bei langfristiger Gabe gegenüber. Mit dieser Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel beschäftigte sich eine Vielzahl von Untersuchungen. Bei akuter, subakuter und chronischer Verabreichung des Medikamentes wurden teils widersprüchliche Ergebnisse erzielt (3,11,26,30,78).

So kam es zum Beispiel bei Untersuchungen am Menschen während einer Glucosedauerinfusion mit gleichzeitiger i.v. Injektion von β -Pyridylcarbinol zu einem unmittelbaren Anstieg der Blutglucose, wie auch des Insulins (54). Obwohl die Ursache dafür vorallem in einer hämodynamischen Wirkung des β -Pyridylcarbinols gesehen werden kann, läßt sich eine metabolische Wirkung nicht ausschließen. Weitere Untersuchungen erscheinen zur Klärung speziell dieses Problems notwendig.

Da sehr aufwendige Studien für den Menschen schwer zumutbar sind, erschien zu diesem Zweck ein Versuchstier geeigneter als der Mensch. Es galt ein Versuchstier zu finden, das möglichst alle Forderungen, die im Rahmen einer derartigen Studie zu stellen sind, zufriedenstellend erfüllt. Wir wählten das Miniaturschwein, da es sich als nahezu ideales Versuchstier in der medizinischen

Forschung erwiesen hat (21,22,27,41,48,50). Es besteht mit dem Stoffwechselverhalten des Menschen eine sehr gute Übereinstimmung. Zudem ist die Haltung der Tiere wenig aufwendig und dank ihrer Körpergröße sind notwendige Operationen ohne Schwierigkeiten durchzuführen und größere Blutabnahmen in kurzen Zeitabständen werden gut toleriert (41,53,65,78).

Bei unseren Untersuchungen kam es uns vorallem auf die Wahl möglichst "physiologischer" Verhältnisse an. So wurde die Medikamentengabe dem Versuch als orale Vorbehandlung vorangestellt. Die normale Futteraufnahme der Tiere wurde als physiologischer Kohlenhydratbelastungstest verwendet. Um einen genauen Überblick während eines größeren Zeitraumes über den Einfluß von β -Pyridylcarbinol zu erhalten, verfolgten wir die zirkadianen Profile der in Frage stehenden Stoffwechselfparameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Zusätzlich schlossen wir noch Untersuchungen weiterer humoraler Faktoren ein, um auch mögliche Wirkungen auf den Elektrolythaushalt, das Cortisolprofil und nierenphysiologischer Veränderungen zu erfassen.

1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an 9 Hanford-Miniaturschweinen vorgenommen, die uns dankenswerterweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt wurden. Es handelte sich um 3 weibliche und 6 männliche, kastrierte Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 41,7 kg, entsprechend einem Alter von 5 Monaten. Den schwer faßbaren Faktor "Stress" glaubten wir weitgehend eliminieren zu können, da sich die Tiere rasch an die mit ihnen umgehenden Menschen und die Umgebung gewöhnten. Zudem wurden die durchzuführenden Blutabnahmen durch implantierte Katheter (wie unten beschrieben) erleichtert und konnten für die Tiere so kaum bemerkbar, das heißt schmerzlos und ohne Narkose vorgenommen werden.

2. Operationen

Vor der Operation wurden die Tiere 18 Stunden nüchtern gehalten. Die Narkose wurde mit speziell für Schweine entwickelten Präparaten (51) durchgeführt, bestehend aus dem Hypnotikum und Muskelrelaxans Methomidat (Hypnodil^R, Janssen GmbH, Düsseldorf) und dem Sedativum aus der Butyrophenonreihe Azaperon (Stresnil^R, Janssen GmbH, Düsseldorf). Von Azaperon wurden 2-4 mg/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert, von Methomidat zur Narkoseeinleitung 10-15 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal. Anschließend wurden die Tiere intubiert und beatmet. Nach Freilegung der Vena jugularis wurde der Katheter eingeführt und bis fast zum rechten Vorhof vorgeschoben (47). Nach Verschluß der Wunde wurde der Katheter nach einer an unseren Klinik üblichen Methode subkutan zum Rücken verlegt (47,50,51). Postoperativ erholten sich die Tiere rasch, so daß schon nach wenigen Tagen (im Durchschnitt 4 Tage) mit den Versuchen begonnen werden konnte.

3. Versuchsaufbau und -verlauf

Die Tiere wurden während der gesamten Versuchsdauer von 24 Stunden, wie auch an den 2 vorausgehenden Tagen in den ihnen gewohnten Einzelställen ohne Auslauf gehalten. Der Versuchsbeginn wurde auf 8⁰⁰ morgens festgelegt, der Versuch endete um 8⁰⁰ morgens des folgenden Tages.

Verlauf: Mit einer gewichtsmäßig standardisierten Fütterung wurde bereits 2 Tage vor dem Versuchstag begonnen. Die Tiere erhielten 2 Mahlzeiten pro Tag: morgens 8⁰⁰ als "Frühstück" (Morgenfütterung) eine kleine Futtermenge von 200 g, nachmittags 15⁰⁰ als "Hauptmahlzeit" (Hauptfütterung) eine große Futtermenge von 400 g. Verwendet wurde handelsübliches Schweinemastfutter (DLG-Schweinemastfutter II: 15,6 % Rohprotein, 5,9 % Zucker, 2,9 % Fett, 4,8 % Rohfaser). Die Futteraufnahme dauerte ca. 15 bis 20 Minuten.

Am Versuchstag wurde der gleiche Fütterungsmodus eingehalten. Wasser erhielten die Tiere ad libitum aus Zapfhähnen. Zusätzlich zur Fütterung bekamen die Tiere an den beiden dem Versuchsbeginn vorausgehenden Tagen 600 mg β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R retard von der Firma Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen) pro Tag zu den Mahlzeiten, aufgeteilt auf 2 Dosen zu je 300 mg. Die Medikamenteneinnahme wurde sorgfältig überwacht. Bemerkbare Nebenwirkungen traten nicht auf. Am Versuchstag selbst wurde nur in der oben beschriebenen Weise gefüttert ohne zusätzliche Medikation.

Die Kontrollgruppe für das normale zirkadiane Verhalten der verschiedenen Stoffwechselfparameter umfaßte die gleichen Tiere. Der Versuchsaufbau entsprach genau dem eben beschriebenen, nur die Medikamentengabe unterblieb.

Auf diese Weise erhielten wir 9 Paare, die unter Berücksichtigung der individuellen Schwankungsbreite der einzelnen Tiere einen guten Vergleich über die Medikamentenwirkung zuließen. Der zeitliche Abstand zu den Kontrolluntersuchungen betrug im Durchschnitt 5 Tage.

Die erste Blutabnahme am Versuchstag fand morgens 8⁰⁰ nüchtern nach 17 stündiger Fastenperiode statt, anschließend Fütterung über 15 Minuten. Weitere Blutabnahmen siehe Tabellen und Diagramme. Um 15⁰⁰ Blutabnahme nach 7 stündiger Fastenzeit, danach 20 Minuten Fütterung. Weitere Blutabnahmen bis 8⁰⁰ morgens des folgenden Tages siehe wieder Tabellen. Die Katheter wurden zwischen den Blutabnahmen mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Vor den nachfolgenden Blutabnahmen wurden jeweils erst 10 ml Blut abgezogen und verworfen.

4. Bestimmungsmethoden

Für die Untersuchungen wurden jeweils 20 ml heparinisiertes Blut (ca. 125 E Liquemin auf 20 ml) abgenommen, sofort zentrifugiert und das Plasma bei - 20° C eingefroren. Lediglich die freien Fettsäuren (FFS) wurden sofort bestimmt.

Insulin:

Radioimmunologisch im Triplikat (Doppelantikörpermethode nach Hales und Randle) mit einem "Insulin Immunoassay Kit" (Fa. Buchler, Braunschweig) (32). Da die der Blutabnahme zugesetzte Heparinmenge nicht immer streng konstant gehalten werden konnte, muß mit einer Beeinflussung der radioimmunologischen Insulinbestimmung gerechnet werden (50,53,54).

Glucose:

Glucose wurde enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica-Test-Kombination 15983 TBAD (Boehringer, Mannheim) bestimmt. Das glucosespezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxidation der Glucose zu Gluconolacton, das mit Wasser unter Freisetzung von Wasserstoffperoxyd in Gluconsäure übergeht.



Dieses Wasserstoffperoxyd reduziert mittels Peroxydase (POD) das o-Dianisidin zu einem blauen Farbstoff.



Die Farbstoffintensität ist proportional der Glucosekonzentration und kann photometrisch bei 436 nm erfaßt werden.

Freie Fettsäuren:

Im Duplikat titrimetrisch nach der Methode von Dole und Meinerts (24).

Triglyceride:

Enzymatisch mit dem Autoanalyzer unserer Klinik.

Cortisol:

Methode nach J. van der Vries (72). Die Präzision des Testes war 6,7 % für unser Qualitätskontrollserum, welches 15 ug/100 ml Cortisol enthielt. Die Normalwerte für den Menschen liegen bei 5 - 20 ug/100 ml.

Kalium:

Mit dem Flammenphotometer.

Die übrigen Parameter wie Natrium, Calcium, Harnstoff-N und Kreatinin wurden mit dem Autoanalyser des Kliniklabors bestimmt.

Statistische Berechnungen:

Die statistischen Berechnungen wurden nach folgenden Formeln vorgenommen:

n = Fallzahl

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad \text{Mittelwert}$$

$$s_x = \sqrt{\frac{s \cdot (\bar{x} - x)^2}{n - 1}} \quad \begin{array}{l} \text{Standardabweichung} \\ \text{des Einzelwertes } x \end{array}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}} \quad \begin{array}{l} \text{Standardabweichung} \\ \text{des Mittelwertes } \bar{x} \end{array}$$

Signifikanzrechnungen:

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte:

a: mit dem t-Test nach Student als Vergleich von Versuchspaaren.

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{N}$$

Der zugehörige Freiheitsgrad errechnete sich folgendermaßen: $FG = N - 1$

b: mit dem t-Test nach Student als Vergleich zweier Versuchsgruppen.

$$t = \frac{\bar{x}_B - \bar{x}_A}{s} \cdot \sqrt{\frac{N_A \cdot N_B}{N_A + N_B}}$$

Der zugehörige Freiheitsgrad errechnet sich folgendermaßen: $FG = N_A + N_B - 2$

Signifikanzzahlen:

Die Signifikanzzahlen für beide Variationen des t-Testes betrugen: $P = 0,01$ bzw. $0,05$

Die P-Werte wurden in den "Wissenschaftlichen Tabellen", Documenta Geigy (Basel) abgelesen.

Ergebnisse -----

Glucose (siehe dazu Tab. 1a und Tab. 1b)

1. Die Ausgangswerte beider Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.
2. Der postprandiale Anstieg nach dem "Frühstück" erfolgt innerhalb $1/2$ bis 1 Stunde auf einen Maximalwert, der beim Medikamentenkollektiv statistisch signifikant höher als beim Normalkollektiv liegt. (P kleiner $0,05$)
3. Anschließend Abfall im Verlauf 1 Stunde auf Werte, die leicht über den morgendlichen Nüchternwerten liegen. Diese werden jedoch bis zur "Hauptmahlzeit" wieder erreicht.
4. Nach der "Hauptmahlzeit" erneuter postprandialer Anstieg auf Maximalwerte, jetzt bei beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung liegend und dem morgendlichen Peak des Normalkollektivs entsprechend.
5. Innerhalb von 2 Stunden Abfall auf die Ausgangswerte. Bis zum nächsten Morgen zeigen sich größere Schwankungen des Glucosespiegels.

Insulin (Tab. 2a und 2b)

In den Tabellen 2a und 2b sind die Werte aller 9 Ver-

suchstiere aufgeführt. Für die weiteren Betrachtungen und das Diagramm mußten die Kollektive auf 5 Versuchstiere ($n = 5$) reduziert werden. Die Schweine mit den Nummern 4,6,7 und 8 konnten wegen der mißglückten Insulinbestimmungen nicht berücksichtigt werden.

Der Vergleich des Medikamentenkollektivs mit der Kontrollgruppe zeigt im einzelnen:

1. Die Ausgangswerte beider Gruppen liegen in der gleichen Größenordnung.
2. Postprandial nach der Morgenfütterung erfolgt innerhalb 1/2 bis 1 Stunde ein rascher Anstieg auf Maximalwerte, die für das Medikamentenkollektiv höher zu liegen scheinen ($\bar{x}_{\text{Med.}} = 224 \text{ mikro U / ml}$, $\bar{x}_{\text{Kontroll.}} = 175 \text{ mikro U / ml}$).
Statistisch ist dieser stärkere Insulinanstieg jedoch nicht signifikant (P größer 0,1).
3. Anschließend innerhalb der nächsten 2 Stunden Abfall auf die Ausgangswerte, die bei beiden Kollektiven bis zur "Hauptmahlzeit" mit leichten Schwankungen beibehalten werden.
4. Nach der Hauptfütterung im Verlaufe 1/2 bis 1 Stunde erneut Anstieg auf Maximalwerte, die jetzt bei beiden Gruppen auf dem gleichen Niveau liegen. Im Vergleich zum Morgenpeak des Medikamentenkollektivs liegt der neue Maximalwert deutlich niedriger ($\bar{x}_{9^{00}} = 224 \text{ mikro U / ml}$, $\bar{x}_{16^{00}} = 149 \text{ mikro U / ml}$).
Die statistische Berechnung ergibt für P Werte, die kleiner 0,1 sind.
5. Darauf verzögerter Abfall innerhalb von ca. 3 Stunden (beide Kurvenverläufe erweisen sich jetzt als weitgehend identisch) und Beibehaltung der ab 19^{00} erreichten Ausgangswerte bis zum nächsten Morgen.

Triglyceride (Tab. 3a und 3b)

1. Die Nüchternwerte liegen bei beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung und im Normalbereich.
2. Das Medikamentenkollektiv fällt nach der Morgenfütterung postprandial durch einen fehlenden Triglyceridspiegelanstieg auf. Die Kontrollgruppe zeigt nach dem "Frühstück" innerhalb von 4 Stunden einen eindeutigen Anstieg ($\bar{x}$ 8⁰⁰ = 24 mg/100 ml, $\bar{x}$ 12⁰⁰ = 42 mg/100 ml) mit nachfolgendem Abfall auf die Ausgangswerte bis zur "Hauptmahlzeit".
3. Postprandial nach der Hauptfütterung steigt jetzt auch der Triglyceridspiegel des Medikamentenkollektivs innerhalb von 4 Stunden auf ein Maximum an. Diese Maximalwerte liegen jetzt bei beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung und bewegen sich in der Höhe des Morgenpeak des Normalkollektivs.
4. Anschließend erfolgt beim Medikamentenkollektiv ein langsamer Abfall auf die Ausgangswerte, die um 8⁰⁰ morgens wieder erreicht sind. Im Gegensatz dazu behält das Normalkollektiv die Maximalwerte über einen Zeitraum von 6 Stunden plateauartig bei. Erst ab 1⁰⁰ nachts erfolgt ein Abfall, der bis zum nächsten Morgen andauert.

Freie Fettsäuren (Tab. 4a und 4b)

1. Die freien Fettsäuren zeigen im Kurvenverlauf einen starken postprandialen Abfall nach der Morgenfütterung auf ca. 50 % der Ausgangswerte innerhalb 1 Stunde
2. Der anschließende Anstieg läßt bis zur "Hauptmahlzeit" die Nüchternwerte wieder erreichen.
3. Nach der "Hauptmahlzeit" erfolgt erneut ein 50 % iger Abfall.
4. Der nachfolgende Anstieg verläuft so langsam, daß erst um 8⁰⁰ morgens die Ausgangswerte erreicht werden.

Der Kurvenverlauf des Medikamentenkollektivs erweist sich mit dem der Kontrollgruppe als nahezu identisch. Der scheinbar langsamere und flachere Anstieg des Medikamentenkollektivs während der Nacht- und Abendstunden kann als statistisch nicht signifikant (P größer 0,5) betrachtet werden.

Elektrolyte:

Kalium (Tab. 5a und 5b)

Beide Kurvenverläufe erweisen sich als weitgehend identisch. An nennenswerten Schwankungen innerhalb der 24 Stunden ist ein Ansteigen des Kaliumspiegels in der zweiten Tageshälfte auf Maximalwerte zwischen 19^{00} und 1^{00} nachts zu erwähnen.

Calcium (6a und 6b)

1. Statistisch gleiche Ausgangswerte.
2. Der postprandiale Anstieg nach der Morgenfütterung scheint beim Medikamentenkollektiv rascher und steiler zu erfolgen als beim Normalkollektiv.
3. Nach der "Hauptmahlzeit" ist das Verhalten der Calciumspiegel beider Gruppen weitgehend einander angeglichen.

Statistisch sind die Unterschiede der beiden Kollektive, speziell des jeweiligen postprandialen Anstiegs wegen interindividuellen Schwankungen als nicht signifikant anzusehen (P größer 0,1).

Harnstoff-N (Tab. 7a und 7b)

Die Kollektive bestehen jeweils nur aus 5 Paaren wegen Substratmangels für die Bestimmung.

1. Gleiche Ausgangswerte.
2. Bei beiden Gruppen erfolgt postprandial ein Anstieg,

der beim Medikamentenkollektiv seinen Maximalwert um 12⁰⁰ erreicht, während beim Normalkollektiv der Maximalwert niedriger liegt, bereits um 9⁰⁰ erreicht ist und plateauartig bis 12⁰⁰ beibehalten wird. (Statistisch sind die Maximalwerte nicht eindeutig verschieden, P größer 0,1)

3. Bis 15⁰⁰ erfolgt bei beiden Gruppen ein Abfall auf Werte, die sich nicht signifikant von den morgendlichen Ausgangswerten unterscheiden.
4. Anschließend an die "Hauptmahlzeit" innerhalb von 4 Stunden Anstieg auf einen Maximalwert, der über dem der ersten Tageshälfte liegt. Die Kontrollgruppe hält wie zuvor den Maximalwert plateauartig über 6 Stunden (d.h. bis 1⁰⁰ nachts) bei, dann rascher Abfall auf die Ausgangswerte.
5. Das Medikamentenkollektiv erreicht den Maximalwert in der gleichen Zeit, also um 19⁰⁰, sinkt aber anschließend sofort bis zum Morgen ab.

Kreatinin (Tab. 8a und 8b)

Die Kurvenverläufe zeigen keinen auswertbaren zirkadianen Verlauf. Es besteht zwischen beiden Kollektiven kein Unterschied.

Cortisol (Tab. 9a und 9b)

Für die Nachtwerte um 1⁰⁰ existieren wegen fehlender Bestimmungen keine vergleichbaren Paare.

Die Plasmacortisolwerte fallen von ihrem höchsten Punkt um 8⁰⁰ morgens in der ersten Tageshälfte langsam, in der zweiten schnell auf die niedrigsten Werte, die zwischen 19⁰⁰ und 1⁰⁰ nachts erreicht werden, um dann wieder steil bis auf den 8⁰⁰ Wert anzusteigen.

Diskussion

Allgemeiner Teil:

Wie eingangs erwähnt beschäftigte sich bereits eine große Zahl von Arbeiten mit der Wirkung von β -Pyridylcarbinol bzw. von Nicotinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Besondere Beachtung wurde dabei einer möglichen Verschlechterung der Glucosetoleranz unter Medikation geschenkt (3,26,30,76). Die Versuchsbedingungen, unter denen diese Untersuchungen durchgeführt wurden, unterschieden sich teils erheblich voneinander. Die Unterschiede lagen vorallem in folgenden Punkten:

1. Zuführungsart des Medikamentes
 - a: als Injektion
 - b: als Infusion über verschieden lange Zeiträume
 - c: oral als Kurzzeit-, bzw. Dauerbehandlung
2. Dosierungshöhe
3. Untersuchungsbedingungen bezüglich der Versuchsperson oder des -tieres
 - a: während einer Nüchternperiode
 - b: während normaler Nahrungsaufnahme
 - c: während oralem GTT
 - d: während intravenösem GTT
 - e: während einer Glucosedauerinfusion mit Einstellung unterschiedlich hoher Glucosespiegel im Blut
4. Beobachtungszeitraum

In dieser Verschiedenheit der Versuchsbedingungen ist sicherlich die Erklärung der unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Ergebnisse zu suchen. Die Annahme, daß je nach Verabreichungsform mehrere Angriffspunkte ein und desselben Medikamentes zum Tra-

gen kommen, erscheint berechtigt (26). So ist die Möglichkeit hämodynamischer Wirkungen von β -Pyridylcarbinol bei akuter Gabe, wie es in der anfangs geschilderten Studie (54) geschah, nicht sicher von eventuell zusätzlicher metabolischer Beeinflussung abzugrenzen. Eindeutige Ergebnisse konnten so nicht zustandekommen.

In unserer Studie sollte versucht werden, weitgehend physiologische Versuchsbedingungen zu schaffen, um so der Stoffwechselsituation eines Patienten möglichst nahe zu kommen. Mit der oralen medikamentösen Vorbehandlung war bezweckt, einen relativ gleichmäßig über die Versuchsdauer hin bestehenden Wirkspiegel zu erreichen. Hämodynamische Wirkungen des Medikamentes, wie sie als "Anfangseffekte" bei schnell ansteigendem Blutspiegel nach i.v.- Gabe bzw. oraler Gabe von Nicht-Retardpräparaten vorkommen, sollten dadurch vermieden werden und nur die "Dauereffekte" des Medikamentes auf verschiedene Schaltstellen des Stoffwechsels sollten auf diese Weise zum Tragen kommen können.

Bei der Betrachtung der erhaltenen Diagramme fiel auf, daß sich nur in der ersten Tageshälfte des Versuchstages, d.h. bis zur Hauptfütterung um 15⁰⁰ zwischen beiden Kollektiven Unterschiede feststellen ließen. So stellte sich die Frage, ob in der zweiten Tageshälfte überhaupt noch mit einer ausreichenden Medikamentenwirkung zu rechnen war, da die letzte Tabletteneinnahme bereits am Vortag um 15⁰⁰ erfolgt war.

Untersuchungen, die über die Pharmakokinetik von β -Pyridylcarbinol, zugeführt in der Retardform, angefertigt worden waren, ergaben Anhaltspunkte für diese Überlegung (23,61). So zeigte die Arbeit von Raaflaub (61), der die Blutspiegel des mit Tritium markierten β -Pyri-

dylcarbinol-monotartrats verfolgte, daß sich nach oraler Verabreichung von 150 bzw. 300 mg Ronicol^R retard ein protrahiert gleichmäßiger Konzentrationsverlauf einstellte, der jeweils erst nach 8 bis 12 Stunden die höchsten Werte (1,0 - 2,0 ug/ml) erreichte. Die 24-Stundenwerte lagen dann bereits deutlich (0,5 ug/ml) - mit einer Ausnahme - unter den entsprechenden 12 Stundenwerten. Wir mußten deshalb davon ausgehen, daß zum Zeitpunkt der Hauptfütterung der Medikamentenspiegel bereits unter einen Wirkspiegel gesunken war, der eindeutig nachweisbare Stoffwechseleränderungen herbeiführen kann. Folglich sollte nur die Morgenfütterung als Kohlenhydratbelastungstest unter Medikamenteneinfluß gelten.

Einschränkend muß jedoch angefügt werden, daß Untersuchungen von Svedmyr et al. (70) am Menschen zeigten, daß Blutspiegel der Nicotinsäure von 0,4 - 0,5 ug/ml noch Medikamentenwirkungen hervorrufen konnten (Flush, Absinken der Glucosekonzentration und der freien Fettsäuren). Allerdings ist die in dieser Studie gewählte Darreichungsform (Infusionen von Nicotinsäure) mit der oralen Verabreichung der Retardform von β -Pyridylcarbinol in der Pharmakokinetik überhaupt nicht zu vergleichen.

Zur Beurteilung unserer Ergebnisse wurden neben Arbeiten über β -Pyridylcarbinol auch Untersuchungen über die Nicotinsäure herangezogen, da im Organismus sofort während der Passage der Leber eine Umwandlung von β -Pyridylcarbinol in die Nicotinsäure durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) stattfindet (62) und so in derselben der Hauptwirkstoff gesehen werden kann.

Spezieller Teil:

Glucose:

Die morgendlichen Nüchternwerte der Glucose und des Insulins wurden in Übereinstimmung mit anderen Autoren (26,28) durch die Medikation nicht beeinflusst. Postprandial nach der Morgenfütterung kam es jedoch zu einem signifikant höheren Glucoseanstieg im Blut ($\bar{d} 9^{00} = 20 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$). Das könnte bedeuten, daß sich eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz eingestellt hatte, auch wenn die erhöhten Blutspiegel noch nicht im hyperglykämischen Bereich lagen. Korrespondierend zu den erhöhten postprandialen Glucosespiegeln fand sich auch eine Erhöhung der Insulinspiegel ($\bar{d} 9^{00} = 43 \text{ } \mu\text{U} / \text{ml}$). Die fehlende statistische Signifikanz dieser Erhöhung ist wohl auf das relativ kleine Kollektiv und starke interindividuelle Schwankungen zurückzuführen. Dieser Befund widerspricht in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (26,29) der Annahme von Lammers et al. (1950) (43), der die Verschlechterung der Glucosetoleranz mit einer Behinderung der Insulinsekretion durch die Nicotinsäure erklärte (damals war noch keine immunologische Hormonbestimmung möglich).

Auch ein "Rebound" der freien Fettsäuren durch β -Pyridylcarbinol scheidet unter den gewählten Versuchsbedingungen als Ursache für den verstärkten Blutzuckeranstieg weitgehend aus (11,26,30), da sich am Versuchstag keine Erhöhung des Spiegels der freien Fettsäuren zeigte. Andererseits ist es auffällig, daß alle Untersuchungen über die Glucosetoleranz, die jeweils erst einen Tag nach Zufuhr von β -Pyridylcarbinol bzw. von Nicotinsäure durchgeführt wurden (gleichgültig ob oral, als Injektion oder als Infusion), zu ähnlichen Ergebnissen wie bei uns kamen (10,29,35). Die Erklärung für diesen Befund wurde in einem noch anhaltenden Ein-

fluß des Medikamentes auf den Spiegel der freien Fettsäuren im Sinne eines "Rebound" gesehen, bzw. einer dadurch ausgelösten enzymatischen Adaptation, die mit einer bevorzugten Oxidation der freien Fettsäuren zu Lasten der Glucose einhergehen soll (10). Diese Hypothese postulierte sozusagen eine "Prägung" des Stoffwechsels, die durch die zuvor bestehenden hohen freien Fettsäurespiegel ausgelöst wurde und über denselben hin andauert. Außerdem ist zu bemerken, daß die Umsatzrate der FFS im Organismus sehr hoch und die biologische Halbwertszeit nur kurz ist, so daß sich selbst stärkere Beeinflussungen nicht unbedingt in Änderungen des globalen FFS-Plasmaspiegels niederschlagen müssen.

Weitere Erklärungsmöglichkeiten für die mögliche Verschlechterung der Glucosetoleranz können in folgenden Mechanismen gesehen werden (54) :

1. verminderte Glucoseutilisation
2. Glucosemobilisation
3. Kombination aus 1. und 2.

Unter dem Begriff "Glucoseutilisation " versteht man sowohl die Oxidation der Glucose, als auch deren Speicherung in Form von Glykogen, bzw. deren Umwandlung in Fett. Die Glucose jedoch, die mit der Nahrung aufgenommen wird, wird in erster Linie gespeichert und nicht verbrannt (12). Diese Speichervorgänge sind insulinabhängig. Wollte man hier ein Eingreifen des β -Pyridylcarbinols sehen, so müßte man von einer vermehrten Insulinresistenz der Muskel- und Fettzellen ausgehen. Die verminderte Ansprechbarkeit dieser Organe könnte die fehlende Wirkung auf den Glucosespiegel trotz vermehrter Insulinsekretion erklären

Eine Vermehrung der Glucosemobilisation durch β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure sowohl in Form einer verstärkten Gluconeogenese als auch in Form einer gesteigerten Glykogenolyse wurde in verschiedenen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht (4,5,44,58,64). Miettinen et al. (1969) glaubt diese vermehrte Glucosemobilisation mit einer Verminderung der Assimilationsfähigkeit der Leber für Glucose erklären zu können (56). Inwieweit diesen Einzelwirkungen die entscheidende Rolle bei der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels zugesprochen werden kann, ist unklar.

Felber und Büber (1971) (26) boten eine Erklärungsmöglichkeit an, die die Widersprüche der akuten und chronischen Medikamentenexposition weitgehend erklären kann, indem sie die Wirkung der Nicotinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel in zwei unterschiedliche Wirkkomponenten aufteilten. Die eine Komponente soll in der antilipolytischen Wirkung bestehen mit den typischen Folgen auf den Glucosestoffwechsel, wie eingehend von Randle (63) beschrieben wurde. Die zweite Komponente soll über Beeinflussung der Leber bezüglich deren Synthese- und Abbauleistungen in den Glucosestoffwechsel eingreifen. Je nach Versuchsbedingungen soll die eine oder andere Komponente mehr oder weniger zum Tragen kommen. Eine endgültige Klärung ist jedoch auf Grund der bisher vorliegenden Daten noch nicht möglich.

Der weitere diurnale Verlauf des Glucosespiegels weist im Vergleich zur Kontrollgruppe übereinstimmend mit dem abfallenden Wirkspiegel von β -Pyridylcarbinol keine Besonderheiten mehr auf. Der sehr zögernd erfolgende Abfall auf die Ausgangswerte nach der Haupt-

fütterung dürfte auf die doppelte Futtermenge bzw. die daraus resultierende längerdauernde Nährstoff-resorption aus dem Darm zurückzuführen sein (66).

Insulin:

Über die Wirkung von β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure auf die Insulinsekretion ist gleichfalls nur wenig bekannt. Der erhöhte Insulinspiegel in unserer Studie ließe sich alleine als Antwort auf den erhöhten Glucosespiegel verstehen. Eine zusätzliche direkte Wirkung von β -Pyridylcarbinol auf die β -Zellen des Pancreas und dessen Sekretionsmodus kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Bei gefütterten Ratten zum Beispiel fand sich eine Verminderung des Pancreasinsulins nach β -Pyridylcarbinolvorbehandlung (69). Untersuchungen an isolierten Pancreasinseln hingegen ergaben eine Steigerung der Insulinsekretion (45). Der Quotient Plasmainsulin/Plasmaglucoſe, der als ein Maß für die Ansprechbarkeit der β -Zellen auf Glucosereize gilt, liegt in unserer Untersuchung nach der Morgenfütterung deutlich über dem der Kontrollgruppe, was als Hinweis für eine gesteigerte Insulinsekretion unter dem Medikamenteneinfluß dienen könnte (siehe auch Diagramm). Außerdem konnte bei nüchternen Menschen nach intravenöser β -Pyridylcarbinolapplikation (52) ein Anstieg des Insulinspiegels festgestellt werden.

Wie auch bei der Glucose zeigen sich im weiteren diurnalen Verlauf des Insulinspiegels keine Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven.

Triglyceride:

Der Kurvenverlauf des Triglyceridspiegels zeigt, daß es sich trotz der nur kurzen oralen Vorbehandlung mit β -Pyridylcarbinol um eine wirkungsvolle antilipämische Dosierung handelte. Die Nüchternwerte zeigten, wie bei den Untersuchungen anderer Autoren (28,34,49) keine Veränderungen. Fröberg et al. (28) erklärte diesen unerwarteten Effekt mit den niedrigen Triglyceridausgangswerten seiner Versuchspersonen. Beim Miniaturschwein liegen zudem die Nüchternspiegel der Triglyceride extrem niedrig (35 mg/100 ml), was mit der speziellen Futterart in Zusammenhang steht (78). Carlson et al. wies schon 1968 auf einen Zusammenhang zwischen der senkenden Wirkung der Nicotinsäure und den initialen Triglyceridkonzentrationen hin (18,19).

Ein postprandialer Anstieg der Triglyceride nach der Morgenfütterung blieb beim Medikamentenkollektiv nahezu völlig aus. Im Gegensatz dazu wies die Kontrollgruppe, wie zu erwarten, einen resorptionsbedingten Anstieg der Triglyceride auf, der 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme seinen Maximalwert erreichte. Die Chylomikronen, die die Haupttransporteure der exogenen Triglyceride darstellen (12), dürfen für diesen Anstieg hauptsächlich verantwortlich gemacht werden neben möglichen Schwankungen der VLDP, die als Vehikel der endogenen Triglyceride zu betrachten sind. Frühere Studien zeigten, daß die Nicotinsäure bzw. β -Pyridylcarbinol sowohl die Produktion und Eliminierungsrate der endogenen Triglyceride beeinflussen kann, was sich in einer Senkung der Nüchterntriglyceridspiegel zeigt (18,19,75), als auch den Efflux der exogenen Triglyceride bzw. der Chylomikronen verstärken kann (1,6,38,57). Dies soll über eine Vermehrung der Lipoproteinlipase ge-

schehen. Die verschiedenen möglichen Angriffspunkte der Nicotinsäure wären also:

1. Erhöhung der Eliminierungsrate für endo- und exogene Triglyceride
2. Verhinderung der Abgabe von Chylomikronen ins Blut oder verminderte Fettresorption
3. Verminderung der Abgabe von endogenen Triglyceriden als VLDP in das Plasma durch Abschwächung der Syntheserate der Leber auf Grund von Substratmangel (FFS bzw. VLDP)

Die genauen Angriffspunkte der Nicotinsäure bzw. des β -Pyridylcarbinols sind letztlich jedoch nicht bekannt.

Nach der Hauptfütterung steigen bei beiden Kollektiven die Triglyceridspiegel auf gleich hohe Maximalwerte an. Das Medikamentenkollektiv, das sein Maximum nach 4 Stunden erreicht, fällt anschließend sofort wieder ab. Im Gegensatz dazu hält das Kontrollkollektiv den Maximalwert plateauartig über Stunden bei. Fröberg et al. (28) beschreibt in seinen diurnalen Untersuchungen ein ganz ähnliches Verhalten postprandial unter Medikamenteneinfluß. Dies spräche in unserem Fall für eine über die zweite Tageshälfte hinausreichende Wirkung auf den Fettstoffwechsel trotz bereits abgesunkener Blutspiegel. Der im Vergleich zum Morgen verstärkte Anstieg der Triglyceride kann wie oben erwähnt auf schon verminderte Wirkungsspiegel zurückgeführt werden, außerdem stellt die doppelte Futtermenge von 400 g eine stärkere Fettbelastung dar.

Freie Fettsäuren:

Die freien Fettsäuren zeigen den von anderen Autoren am Menschen beschriebenen typischen Verlauf mit hohen Nüchternwerten, postprandialem Abfall und anschließendem Wiederanstieg auf die Ausgangswerte (2,33,37). Die hohen Nüchternwerte beruhen darauf, daß die freien Fettsäuren in Fastenperioden eine wichtige Energiequelle, speziell für die Muskulatur darstellen (12,39). Sie können darum als sicherer Indikator für eine eingehaltene Nahrungsabstinenz verwendet werden.

Der postprandiale Abfall nach beiden Mahlzeiten ist auf die antilipolytische Wirkung des Insulins zurückzuführen, wie auch das gegensätzliche Verhalten von Insulin und freien Fettsäuren zeigt (20,25,31,40,42). Diese Wirkung des Insulins auf das Fettgewebe beruht auf einer Hemmung der Triglyceridlipase. Dieses Enzym bewirkt die Spaltung der Triglyceride zu freien Fettsäuren und Glycerin (12).

β -Pyridylcarbinol bzw. nach Oxidation in der Leber die Nicotinsäure, verfügt ebenfalls über eine starke antilipolytische Wirkung, die mit einer Senkung der freien Fettsäurespiegel im Blut einhergeht (15,16,17,77). Der Mechanismus besteht in einer Hemmung der Mobilisation der freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe (15,14). Das cyclische AMP der Fettzelle wird als einer der möglichen Angriffspunkte der Nicotinsäure gesehen, da sie zu einer Verminderung dieser Substanz in in vitro Studien führt (13). Wie in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen wurde, ist die Senkung der freien Fettsäuren am ausgeprägtesten nach einer akuten (als Infusion

bzw. i.v. Injektion) Gabe von Nicotinsäure bzw. β -Pyridylcarbinol bei einer nüchternen Versuchsperson (14,15,77). Anschließend an die Senkung erfolgt innerhalb der nächsten 3 bis 4 Stunden ein "Rebound" der freien Fettsäuren. Wird β -Pyridylcarbinol jedoch in einer Retardform, wie in unserer Studie, oral in therapeutischer Dosierung zugeführt, zeigt sich nur ein geringer Abfall der FFS mit abgeschwächtem bzw. fehlendem Rebound (16,35). Bei chronischer oraler Gabe stellten manche Autoren (9,28) gar keine Veränderungen der peripheren freien Fettsäurespiegel fest, sowohl beim gesunden Probanden als auch bei Patienten mit krankhaft erhöhten freien Fettsäuren. Bei gleichzeitiger Glucosegabe hat β -Pyridylcarbinol ebenfalls keine zusätzlich verstärkenden Effekte auf die Senkung der Blutspiegel (9,77).

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß bei unserer Untersuchung die Senkung der FFS-Spiegel mit Sicherheit auf einer alleinigen Wirkung des Insulins beruht, da sich die Kurvenverläufe als nahezu völlig identisch erweisen. Der langsamere Anstieg der freien Fettsäuren nach der Hauptfütterung dürfte mit der größeren Futtermenge in Zusammenhang stehen.

Cortisol:

Der diurnale Verlauf der Cortisolspiegel beim Miniaturschwein gleicht dem des Menschen (46). Im Diagramm der Mittelwerte zeigt sich eine Erniedrigung der Cortisolwerte unter dem Einfluß von β -Pyridylcarbinol, die aber statistisch wahrscheinlich wegen der starken interindividuellen Schwankungen nicht signifikant ist. Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von anderen Autoren, die unter dem Einfluß von Nicotinsäure eine ansteigende Tendenz der Cortisolwerte

feststellten (10,36,60) und darin einen Zusammenhang mit der Verschlechterung der Glucosetoleranz sahen. Die differierenden Werte um 1⁰⁰ nachts bei beiden Gruppen sind, wie schon bei der Besprechung der Ergebnisse erwähnt wurde, nicht vergleichbar, da sie verschiedenen Paaren zuzuordnen sind. Das so erhaltenen Cortisolprofil kann, unter Weglassung des 1⁰⁰ Nachtwertes als eine 3 Punktebestimmung angesehen werden. Wie Sinterhauf (1975) (67) in seinen ausführlichen Untersuchungen zeigte, läßt die zusätzliche Bestimmung eines Nachtwertes sowieso auf Grund starker interindividueller Schwankungen keine weitere verwertbare Information zu. Schon die Bestimmung eines Morgen- und eines Abendwertes allein genügt, um über den Zustand des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems relevante Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Kalium:

Bei der Betrachtung der Kaliumspiegel läßt sich kein Hinweis auf einen möglichen Medikamenteneinfluß erkennen. Die Erhöhung des Kaliumspiegels in der zweiten Tageshälfte im Vergleich zur Kontrollgruppe ist nicht statistisch signifikant. Wie bei Untersuchungen von Böning et al. (1974) (7) zeigen sich auch in unserer Studie keine signifikanten Veränderungen im zirkadianen Verlauf des Kaliumspiegels. Ein abendliches bzw. nächtliches Minimum des Kaliums, wie es von anderen Autoren berichtet wurde (8), konnten wir nicht feststellen.

Calcium:

Der Calciumspiegel zeigt bei beiden Gruppen einen nahrungsaufnahmebedingten Anstieg, der beim Medika-

mentenkollektiv , bei niedriger liegenden Nüchternwerten stärker und rascher zu erfolgen scheint. Physiologischer Weise fördern Vit. D, Parathormon und STH die Resorption, wohingegen Cortisol sie zu vermindern vermag (12). Über welchen der genannten Angriffspunkte β -Pyridylcarbinol die Calciumresorption aus dem Darm fördern könnte, ist unbekannt. Untersuchungen an Ratten zeigten im Gegensatz zu uns einen postprandialen Calciumabfall, der sein Minimum zur Zeit der stärksten Resorptionsvorgänge erreichte (71).

Harnstoff-N und Kreatinin:

Dem stärkeren Harnstoff-N-Anstieg postprandial nach der Morgenfütterung könnte sowohl ein vermehrter Abbau von Proteinen mit nachfolgend vermehrtem Anfall von harnpflichtigen Substanzen zugrunde liegen, als auch eine verminderte Ausscheidung derselben, die vorrangig durch eine Abnahme der glomerulären Filtration bei Verminderung der Nierendurchblutung zustande käme (12). Für letztere Annahme spräche eine Untersuchung von Marshall et al. (55). Da sich jedoch im Verhalten des Kreatininspiegels, der von extrarenalen Faktoren wesentlich weniger als der Harnstoff-N beeinflusst wird, unter Medikation keine Veränderung eintritt, ist die Annahme einer verminderten Nierendurchblutung rein spekulativ.

Zusammenfassung

Es wurden diurnale Untersuchungen an 9 Hanford-Miniaturschweinen durchgeführt, die sich selbst zur Kontrolle dienten. Die Tiere wurden während einer Vorperiode von 2 Tagen gewichtsmäßig standardisiert gefüttert und mit β -Pyridylcarbinol, dem Alkohol der Nicotinsäure in der Retardform, oral vorbehandelt. Während der Versuchsperiode von 24 Stunden diente diese Fütterung als physiologischer Kohlenhydratbelastungstest.

Nach der Futterbelastung fand sich unter dem Einfluß von β -Pyridylcarbinol eine verstärkte Blutzuckererhöhung, die auf eine mögliche Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz hinweisen könnte. Gleichzeitig traten erhöhte Insulinspiegel auf. Postprandial fiel ein Fehlen bzw. stark abgeschwächter Triglyceridspiegelanstieg auf. Die übrigen untersuchten Parameter - Harnstoff-N, Kreatinin, K, Ca, Cortisol und FFS wiesen keine eindeutigen Veränderungen auf, die auf eine Wirkung von β -Pyridylcarbinol zurückgeführt werden könnten.

Versuchsaufbau

Medikamentengruppe:

Vorperiode: 1. Tag: 8⁰⁰ bis 8¹⁵ Fütterung mit 200 g
Schweinemastfutter
300 mg β -Pyridylcarbinol
in der Retardform als Dragee
15⁰⁰ bis 15²⁰ Fütterung mit 400 g
Schweinemastfutter
300 mg β -Pyridylcarbinol
in der Retardform als Dragee
2. Tag: 8⁰⁰ bis 8¹⁵ Fütterung mit 200 g
Schweinemastfutter
300 mg β -Pyridylcarbinol
in der Retardform als Dragee
15⁰⁰ bis 15²⁰ Fütterung mit 400 g
Schweinemastfutter
300 mg β -Pyridylcarbinol
in der Reardform als Dragee

Versuchsperiode:

1. Tag: 8⁰⁰ Nüchtern 1. Blutabnahme zur
Bestimmung der Ausgangswerte
8⁰⁰ bis 8¹⁵ Fütterung mit 200 g
Schweinemastfutter
weitere Blutabnahmen: 8³⁰, 9⁰⁰, 9³⁰, 10⁰⁰, 11⁰⁰
12⁰⁰, 14⁰⁰, 15⁰⁰
15⁰⁰ bis 15²⁰ Fütterung mit 400 g
Schweinemastfutter
weitere Blutabnahmen: 15³⁰, 16⁰⁰, 16³⁰, 17⁰⁰
18⁰⁰, 19⁰⁰, 21⁰⁰, 23⁰⁰
2. Tag: weitere Blutabnahmen: 1⁰⁰, 3⁰⁰, 6⁰⁰
letzte Blutabnahme: 8⁰⁰

Kontrollgruppe:

Exakt wie Medikamentengruppe unter Weglassung der Medika-
mentengabe.

Tab.1a mit β -Pyridylcarbinol

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
1	92	114	120	115	104	120	108	124	107	115	118
2	98	114	126	122	97	106	111	108	96	130	113
3	95	126	128	146	111	111	126	122	109	130	105
4	88	117	131	142	113	60	98	62	81	92	131
5	90	114	124	100	100	88	92	88	104	132	124
6	98	80	100	88	96	92	82	96	98	80	86
7	64	132	126	64	82	52	68	58	52	84	88
8	90	142	132	106	94	96	112	96	56	112	134
9	98	132	152	102	64	100	108	62	52	66	110
$\bar{x}$	90,3	119,0	126,5	105,4	95,6	91,6	100,5	90,6	83,9	104,5	112,1
s_x	10,6	17,7	13,5	25,6	15,1	22,5	17,6	25,4	24,3	24,7	17,1

INSULIN / GLUCOSE

mit β -Pyridylcarbinol

8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
0,64	1,76	1,72	1,22	0,85	0,51	0,59	0,44	0,29	1,02	1,30

Tab.1a

mit β - Pyridylcarbinol

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

Tiernr.	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	120	140	108	115	108	97	95	104	97	106
2	109	115	97	120	106	85	72	97	92	92
3	115	111	111	122	108	115	110	117	108	108
4	85	115	67	104	118	75	104	110	83	88
5	122	96	108	84	108	190	106	106	112	66
6	102	98	76	90	104	110	96	98	102	96
7	104	84	118	88	109	56	90	90	76	64
8	86	104	100	110	108	56	68	86	100	96
9	88	96	62	102	110	66	68	84	58	112
$\bar{x}$	103,4	106,0	94,1	103,9	108,8	83,3	90,0	99,1	92,0	92,0
s _x	14,4	16,7	20,5	14,1	38,7	21,8	16,6	11,2	17,1	17,2

INSULIN/ GLUCOSE

16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1,20	0,86	0,98	0,45	0,63	0,79	0,78	0,47	0,62	0,39

mit β -Pyridylcarbinol

Tab.1b

ohne β -Pyridylcarbinol

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
1	103	124	127	96	108	108	103	102	96	153	128
2	96	124	127	103	113	108	102	99	122	123	124
3	96	112	111	112	108	96	103	129	111	140	121
4	84	104	126	110	80	124	88	76	92	116	92
5	83	100	73	81	60	85	87	110	69	98	100
6	88	83	85	94	92	85	92	81	71	98	87
7	88	115	104	87	113	108	79	88	98	100	113
8	91	92	115	119	96	94	112	90	96	125	98
9	73	132	91	100	102	117	94	98	100	123	119
$\bar{x}$	88,9	109,5	106,5	100,2	96,8	101,1	98,1	96,5	94,7	117,0	109,5
s _x	8,9	16,2	19,8	12,2	17,5	12,6	12,4	16,0	16,8	20,1	15,5

INSULIN/ GLUCOSE

ohne β -Pyridylcarbinol

8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
0,40	1,44	1,38	1,32	1,25	0,78	0,52	1,07	0,81	1,16	1,43

Tab.1b

ohne β -Pyridylcarbinol

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

Tiernr.	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	114	123	114	118	119	107	102	114	90	106
2	128	107	120	114	110	129	122	90	121	120
3	120	129	120	101	117	118	112	121	106	74
4	70	86	108	110	105	56	104	92	70	68
5	75	73	85	96	129	92	104	81	102	73
6	58	81	81	90	87	102	96	100	83	62
7	113	100	94	113	113	96	96	108	113	75
8	100	71	65	85	52	88	108	108	108	87
9	119	104	96	104	100	83	108	81	98	96
$\bar{x}$	99,6	97,1	98,1	103,4	103,5	96,7	105,7	99,4	99,0	84,5
s_x	25,5	20,8	19,0	11,4	22,8	21,1	8,1	14,3	15,8	19,3

INSULIN / GLUCOSE

ohne β -Pyridylcarbinol

	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
	1,03	1,22	0,63	0,62	0,71	0,70	0,51	0,73	0,56	0,30

Tab. 2a

mit 3-Pyridylcarbinol

PLASMAINSULIN ($\mu\text{U/ml}$)

Tiernr.	8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
1	74	250	250	230	170	132	15	74	30	80	85
2	55	200	120	65	35	15	50	40	15	80	80
3	35	108	250	98	45	18	16	25	17	85	80
4*	115	250	250	250	250	250	110	250	70	250	250
5	77	250	250	72	68	35	30	32	5	250	250
6*	250	250	250	100	115	90	90	85	20	250	90
7*	85	250	250	250	250	200	250	250	250	250	250
8*	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
9	65	250	250	250	80	70	65	53	70	90	250
$\bar{x}_{n=5}$	61,2	211,6	224,0	143,0	79,0	54,0	65,0	44,8	27,4	117,0	149,0
s_x	16,9	61,8	58,1	89,6	53,6	48,7	21,8	19,3	25,4	74,4	92,9

* nicht berücksichtigte Tiere

Tab. 2a

mit β -Pyridylcarbinol

PLASMAINSULIN ($\mu\text{U/ml}$)

Tiernr.	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	80	65	110	60	55	35	85	30	40	35
2	160	110	40	85	75	90	40	65	65	35
3	65	40	35	30	45	50	25	30	45	35
4*	250	250	155	125	50	45	230	90	250	70
5	115	15	45	40	37	35	35	35	75	35
6*	95	55	75	85	85	50	85	95	115	200
7*	250	250	250	250	250	250	190	250	45	40
8*	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
9*	250	250	250	30	133	150	170	80	65	50
$\bar{x}$ n=5	134	96	96	49	69	72	71	48	58	38
s_x	74,4	92,9	91,3	23,5	38,4	49,0	59,9	23,0	14,8	6,7

* nicht berücksichtigte Tiere

Tab. 2b ohne β -Pyridylcarbinol

PLASMAINSULIN ($\mu\text{U/ml}$)

Tiernr.	8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰
1	51	250	250	250	250	250	118	250	250	250	250
2	30	250	250	79	57	38	41	110	40	60	250
3	3	33	60	44	21	20	18	20	48	190	109
4*	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
5	33	73	80	78	37	43	51	117	31	115	170
6*	230	250	250	250	160	180	230	250	250	250	250
7*	42	250	250	250	220	90	42	70	47	250	250
8*	78	250	250	250	250	250	90	97	101	250	230
9	46	250	91	200	250	50	43	76	33	100	74
$\bar{x}_{n=5}$	32,6	117,2	146,2	130,2	123,0	78,8	54,2	114,6	80,4	143,0	170,6
s_x	18,7	108,8	95,4	89,4	116,6	72,3	37,7	84,8	95,0	76,1	80,2

* nicht berücksichtigte Tiere

Tab. 2b ohne β -Pyridylcarbinol PLASMAINSULIN ($\mu\text{U/ml}$)

Tiernr.	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	55	64	83	48	64	72	28	36	23	43
2	250	205	47	42	80	61	11	95	27	36
3	24	23	19	12	16	20	20	23	17	16
4*	250	250	130	250	84	113	117	78	56	32
5	60	114	33	125	54	46	39	78	56	26
6*	220	220	238	250	200	240	200	250	250	114
7*	250	250	250	53	147	139	14	13	40	18
8*	165	250	250	176	198	169	88	113	92	42
9	188	250	160	106	197	176	183	128	170	24
$\bar{x}_{n=5}$	115,4	131,2	68,4	66,6	82,2	75,0	56,2	72,0	58,6	29,0
s_x	98,0	94,9	56,5	47,1	68,3	59,7	71,6	43,0	64,0	10,6

* nicht berücksichtigte Tiere

Tab.3a mit β -Pyridylcarbinol

TRIGLYCERIDE (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	$\bar{y}_I$	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰	$\bar{y}_{II}$
1	36	44	50	33	40,7	40	49	36	44	42,2
2	33	40	44	36	38,2	32	40	33	33	34,5
3	33	32	32	37	33,5	41	40	33	24	34,5
4	24	21	24	25	23,5	36	37	41	25	34,7
5	45	44	37	33	39,7	44	37	37	40	39,5
6	33	36	33	49	37,7	41	52	45	33	42,7
7	37	41	44	33	38,7	37	54	41	36	42,0
8	33	25	32	29	29,7	36	32	33	37	34,5
9	36	36	32	28	33,0	33	41	37	32	35,7
$\bar{x}$	34,4	35,4	36,4	33,6	34,9	37,7	42,4	37,3	41,9	37,8
s_x	5,5	8,1	8,0	6,9	5,6	3,9	7,5	4,2	6,4	3,7

Tab.3b ohne β -Pyridylcarbinol

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	$\bar{y}_I$	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰	$\bar{y}_{II}$
1	40		50	40	43,3		40	50	40	43,3
2	30		50	30	36,6		65	40	35	46,6
3	30		40	35	35,0		50	40	30	40,0
4	40		40	30	36,6		45	35	40	40,0
5	40		50	45	45,0		40	45	40	41,6
6	40		50	35	41,6		45	55	40	46,6
7	20		35	30	28,3		30	35	25	30,0
8	30		30	35	31,6		25	50	35	36,6
9	40		40	30	36,6		30	40	30	33,3
$\bar{x}$	34,4		42,7	34,4	37,2		41,1	43,3	35,0	39,8
s_x	7,2		7,5	5,2	5,4		12,1	7,0	5,6	5,6

$\bar{y}_I$ bedeutet den Mittelwert der 1. Tageshälfte der einzelnen Tiere
 $\bar{y}_{II}$ bedeutet den Mittelwert der 2. Tageshälfte der einzelnen Tiere

Tab.4a mit β -Pyridylcarbinol

FREIE FETTSÄUREN (mval/l)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰	$\bar{y}$
1	0,25	0,06	0,44	0,41	0,11	0,32	0,44	0,35	0,29
2	0,19	0,06	0,22	0,35	0,06	0,25	0,32	0,32	0,22
3	0,19	0,06	0,22	0,32	0,06	0,28	0,22	0,25	0,30
4	0,60	0,33	0,13	0,64	0,27	0,27	0,33	0,33	0,36
5	0,93	0,49	0,73	0,93	0,49	0,27	0,49	0,53	0,60
6	0,73	0,40	0,53	0,73	0,40	0,33	0,60	0,87	0,57
7	0,38	0,21	0,33	0,38	0,20	0,20	0,26	0,20	0,27
8	0,48	0,22	0,25	0,27	0,20	0,20	0,20	0,26	0,26
9	0,30	0,19	0,30	0,46	0,26	0,26	0,20	0,26	0,27
$\bar{x}$	0,45	0,22	0,35	0,49	0,23	0,26	0,34	0,37	0,35
s_x	0,26	0,15	0,19	0,22	0,15	0,04	0,14	0,21	0,14

Tab.4b ohne β -Pyridylcarbinol

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰	$\bar{y}$
1	0,28	0,19	0,41	0,56	0,28	0,38	0,51	0,41	0,37
2	0,60	0,16	0,41	0,60	0,28	0,50	0,73	0,35	0,45
3	0,25	0,16	0,25	0,41	0,19	0,41	0,44	0,35	0,30
4	0,67	0,38	0,20	0,65	0,26	0,20	0,26	0,26	0,36
5	1,06	0,40	0,27	0,64	0,20	0,27	0,49	0,49	0,47
6	0,64	0,33	0,20	0,73	0,23	0,20	0,33	0,73	0,42
7	0,40	0,20	0,40	0,40	0,20	0,20	0,40	0,40	0,45
8	0,53	0,26	0,26	0,20	0,20	0,26	0,40	0,40	0,31
9	0,33	0,20	0,33	0,53	0,33	0,20	0,40	0,40	0,34
$\bar{x}$	0,53	0,25	0,30	0,52	0,24	0,29	0,44	0,42	0,38
s_x	0,25	0,09	0,08	0,16	0,04	0,11	0,13	0,13	0,06

$\bar{y}$ bedeutet den Mittelwert des Tages der einzelnen Tiere

Tab. 5a mit β -Pyridylcarbinol

KALIUM (meq/l)

Tiernr. 8⁰⁰ 9⁰⁰ 12⁰⁰ 15⁰⁰ 16⁰⁰ 19⁰⁰ 1⁰⁰ 8⁰⁰

1	3,50	3,54	3,60	3,69	3,89	3,90	3,81	3,81
2	4,25	3,81	4,36	4,41	4,15	4,25	4,15	4,08
3	3,56	3,76	3,82	4,00	4,15	4,08	3,82	3,80
4	3,78	4,15	4,10	4,21	4,71	4,26	4,42	4,22
5	4,04	4,08	4,05	4,12	4,05	4,16	4,31	4,09
6	4,37	4,30	4,00	4,01	4,33	4,58	4,35	4,05
7	4,29	4,35	4,22	4,29	4,45	4,67	4,92	4,20
8	4,80	4,40	4,07	4,05	4,30	4,52	4,70	4,31
9	4,31	4,50	3,83	4,00	4,11	4,36	4,65	4,56
$\bar{x}$	4,10	4,09	4,00	4,08	4,24	4,30	4,35	4,12
s_x	0,42	0,33	0,23	0,21	0,24	0,25	0,38	0,24

Tab. 5b ohne β -Pyridylcarbinol

Tiernr. 8⁰⁰ 9⁰⁰ 12⁰⁰ 15⁰⁰ 16⁰⁰ 19⁰⁰ 1⁰⁰ 8⁰⁰

1	3,90	3,69	3,79	3,71	3,50	4,32	3,90	4,13
2	3,70	3,80	5,11	4,44	4,36	4,00	4,35	3,92
3	3,83	4,31	3,96	3,80	4,39	4,01	3,75	3,67
4	4,27	4,12	3,99	3,94	3,82	4,18	4,26	4,39
5	3,83	3,72	3,83	4,10	4,11	4,15	4,30	3,66
6	4,53	4,12	4,20	4,29	3,96	4,89	4,76	4,13
7	4,29	4,35	4,22	4,29	4,45	4,67	4,92	4,20
8	4,80	4,40	4,07	4,05	4,30	4,52	4,70	4,31
9	4,31	4,50	4,83	4,00	4,11	4,36	4,65	4,56
$\bar{x}$	4,16	4,11	4,22	4,07	4,10	4,34	4,40	4,11
s_x	0,37	0,30	0,45	0,24	0,31	0,30	0,39	0,30

Tab.6a

CALCIUM(mval/l)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
3	7,9	9,6	7,9	9,0	8,8	7,1	8,1	9,1
4	8,3	9,8	10,0	10,4	9,5	10,4	9,0	8,8
5	8,4	8,5	8,6	8,8	9,1	9,0	8,6	8,4
6	9,1	10,3	10,3	10,1	9,3	10,3	10,9	10,0
7	10,0	9,7	9,6	9,2	10,2	9,9	8,8	9,4
8	9,1	9,5	8,4	8,2	10,3	9,9	9,7	9,4
$\bar{x}$	8,80	9,56	9,13	9,29	9,53	9,43	9,18	9,18
s_x	0,75	0,59	0,97	0,82	0,60	1,24	0,99	0,55

mit β -Pyridylcarbinol

Tab.6b

CALCIUM (mval/l)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
3	8,9	10,1	8,4	8,3	9,0	9,0	8,9	7,8
4	8,6	7,1	9,5	8,9	8,1	8,1	7,3	9,0
5	8,1	9,9	9,1	8,9	10,3	10,1	10,1	8,7
6	10,2	10,2	10,1	10,0	10,3	10,1	10,2	10,2
7	9,2	8,3	9,4	9,2	8,7	9,2	9,0	9,0
8	9,6	9,6	9,6	9,8	9,8	10,8	10,6	10,1
$\bar{x}$	9,10	9,20	9,35	9,18	9,36	9,53	9,35	9,13
s_x	0,74	1,24	0,57	0,63	0,90	0,97	1,21	0,90

ohne β -Pyridylcarbinol

Tab.7a

HARNSTOFF -N (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
4	13	13	13	12	12	12	14	14
5	8	8	19	19	20	19	15	15
6	12	12	13	11	13	15	13	10
7	9	12	13	10	11	15	13	9
8	11	13	12	10	12	15	13	12
$\bar{x}$	10,6	11,6	14,0	12,4	13,6	15,2	13,6	12,0
s_x	2,1	2,1	2,9	3,8	3,7	2,5	0,9	2,5

mit β -Pyridylcarbinol

Tab.7b

HARNSTOFF -N (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
4	10	12	11	11	13	14	13	11
5	14	12	12	13	14	14	14	12
6	11	12	12	11	12	16	14	10
7	9	10	12	10	11	13	12	9
8	13	15	14	13	16	18	21	16
$\bar{x}$	11,4	12,2	12,2	11,6	13,2	15,0	14,8	11,6
s_x	2,1	1,8	1,1	1,3	1,9	2,0	3,6	2,7

ohne β -Pyridylcarbinol

Tab.8a

KREATININ (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
4	0,6	0,4	0,4	0,8	0,7	0,6	0,7	0,7
5	0,7	0,5	0,7	1,3	0,9	0,8	0,6	0,8
6	0,7	0,6	0,8	0,8	0,9	0,6	0,7	0,7
8	0,7	0,7	1,1	0,8	0,9	1,2	0,4	0,9
$\bar{x}$	0,67	0,55	0,75	0,92	0,85	0,80	0,60	0,77
s_x	0,05	0,13	0,28	0,25	0,10	0,28	0,14	0,09

mit β -Pyridylcarbinol

Tab.8b

KREATININ (mg/100ml)

Tiernr.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
4	0,9	0,8	0,7	0,8	0,8	0,6	0,3	0,9
5	0,7	0,4	1,1	0,7	0,9	0,4	0,8	0,7
6	0,9	1,0	0,8	1,0	0,7	0,7	1,0	0,8
8	0,7	0,7	1,1	0,8	0,9	1,2	0,4	0,9
$\bar{x}$	0,67	0,55	0,75	0,92	0,85	0,80	0,60	0,77
s_x	0,05	0,13	0,28	0,25	0,10	0,28	0,14	0,09

ohne β -Pyridylcarbinol

Tab.9a mit β -Pyridylcarbinol

PLASMACORTISOL ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)

Tiernr.	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	5,9	4,4	4,4		5,5
2	7,4	7,0	4,0		7,0
3	4,8	5,2	4,8		7,0
4	4,8	5,5	6,3		7,4
5	1,8	3,3	1,5	2,2	6,6
6	2,6	4,4	0,7	0,5	4,4
7	3,3	2,6	2,6	3,1	4,0
8	4,0	2,6	4,0	1,7	5,9
9	8,1	4,0	4,8	1,0	2,9
$\bar{x}$	4,74	4,30	3,67	1,70	5,63
s_x	2,11	1,43	1,76	1,01	1,56

Tab.9b ohne β -Pyridylcarbinol

Tiernr.	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	7,4	11,4	1,8	1,4	9,9
2	4,8	5,9	2,6	4,1	11,4
3	5,9	9,9	2,6	6,3	7,4
4	8,5	4,4	2,6		2,6
5	6,3	6,3	7,4		4,0
6	7,4	5,5	6,3		6,3
7	7,7	3,7	2,2		7,4
8	3,7	1,8	0,8		2,9
9	8,8	2,9	1,8		4,8
$\bar{x}$	6,72	5,75	3,12	3,93	6,30
s_x	1,69	3,15	2,20	2,45	3,04

— mit β -Pyridylcarbinol

--- ohne

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

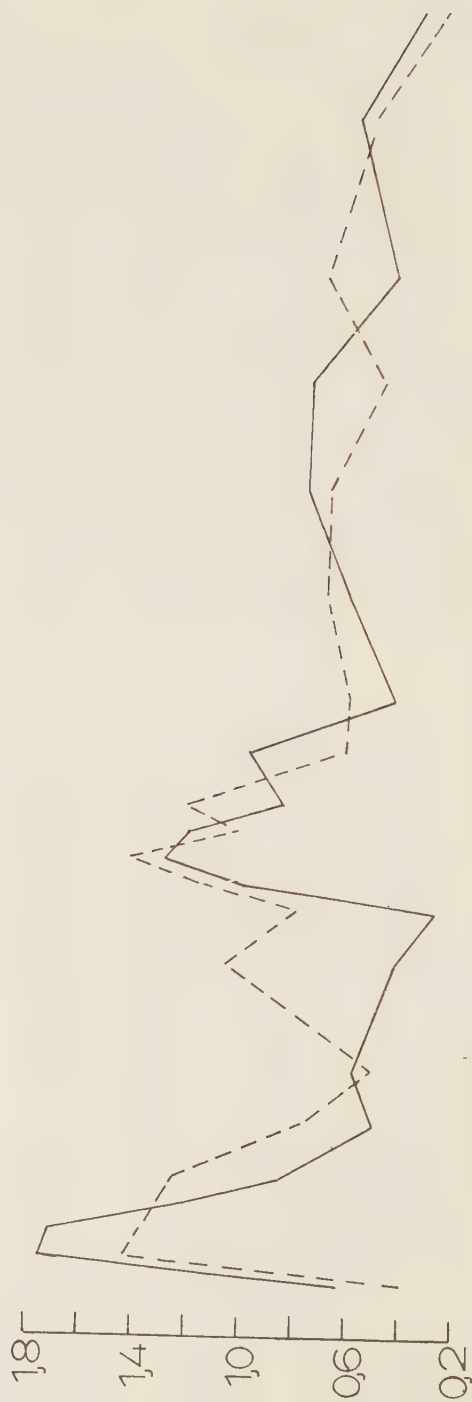


PLASMA INSULIN (μ U/ml)



— mit β -Pyridylcarbinol
- - - ohne

PLASMAINSULIN / PLASMA GLUCOSE

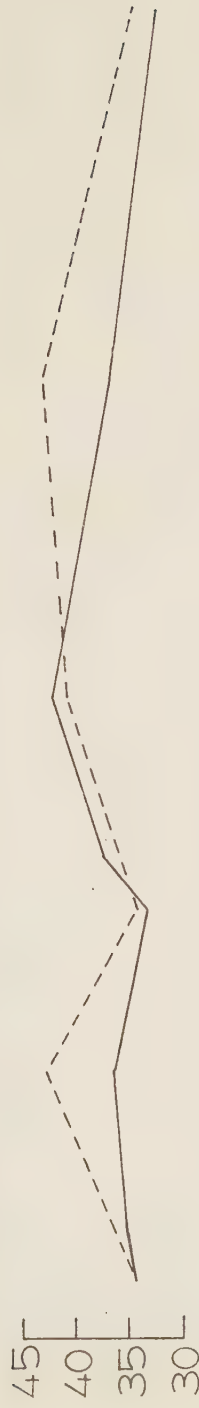


8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

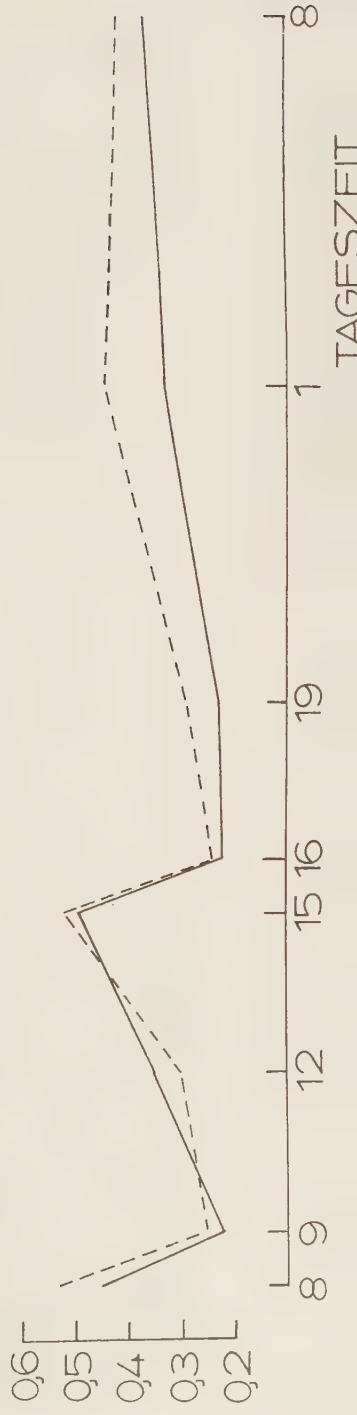
— mit β -Pyridylcarbinol

--- ohne

TRIGLYCERIDE (mg/100ml)



FREIE FETTSÄUREN (mval/l)

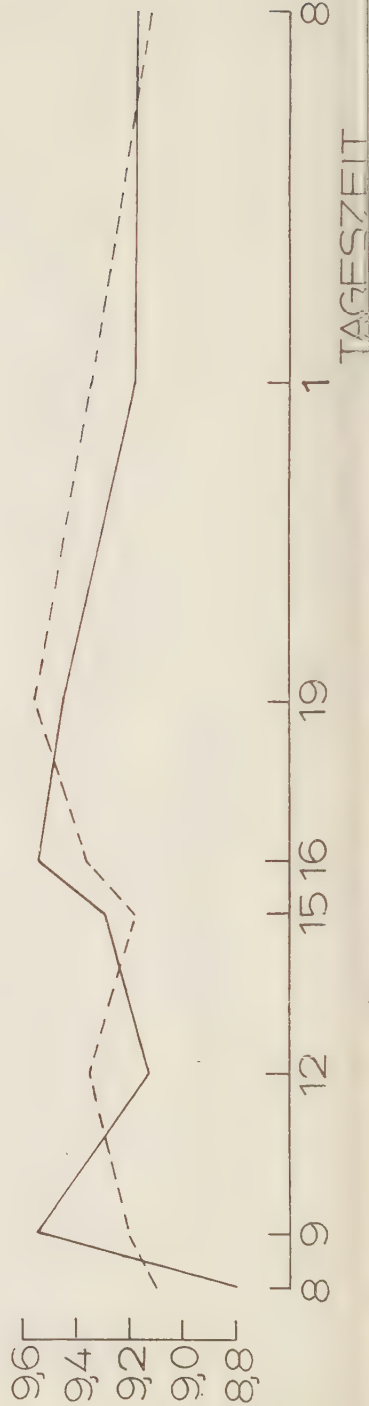


— mit β -Pyridylcarbinol
 ---- ohne

KALIUM (meq/l)



CALZIUM (meq/l)



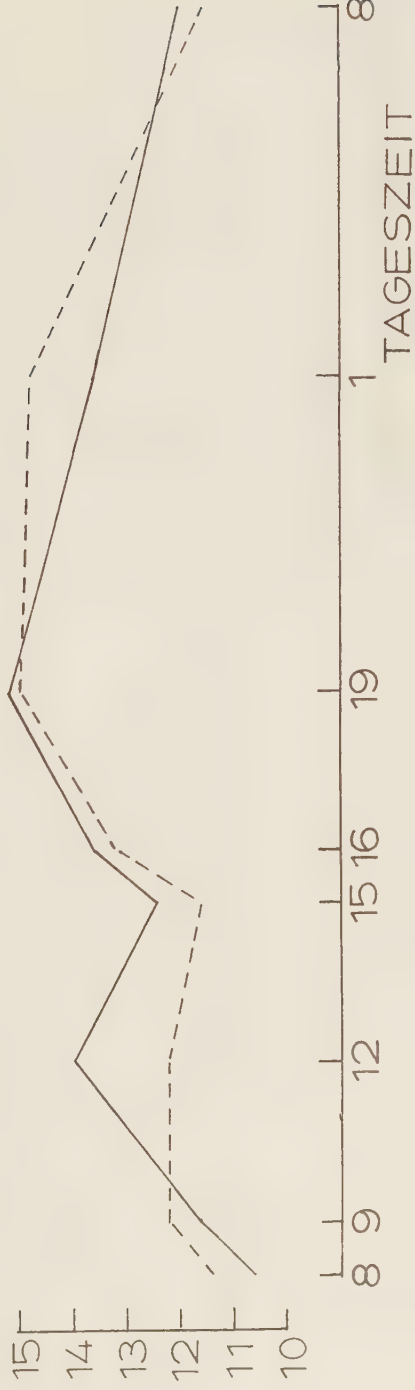
TAGESZEIT

— mit β -Pyridylcarbinol
 --- ohne

KREATININ (mg/100ml)

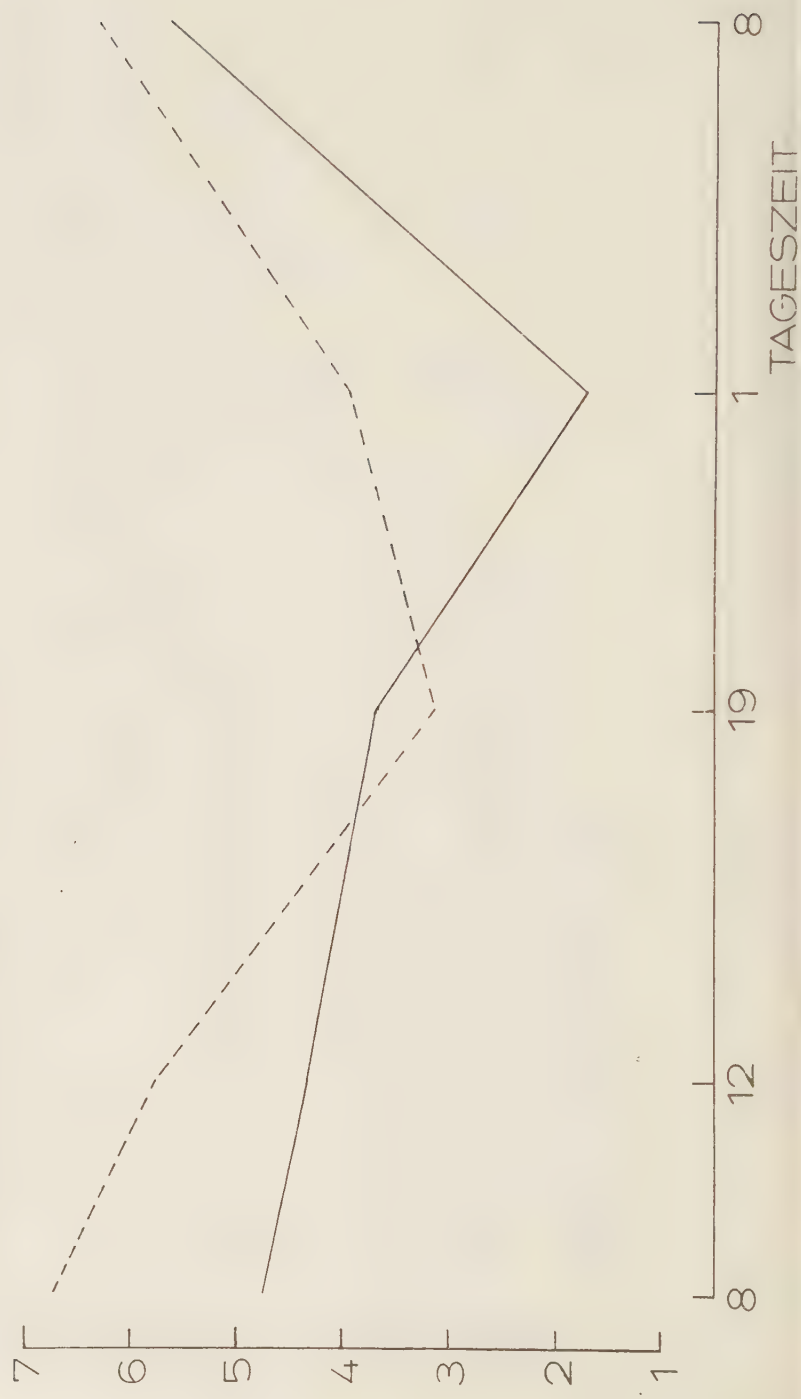


HARNSTOFF-N (mg/100ml)



PLASMACORTISOL ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)

— mit β -Pyridylcarbinol
- - - ohne



LITERATUR

1. Barboriak, J.J., Meade, R.G., Owenby, J., Stiglit, R.A.:
Blockers of free fatty acid release and postprandial lipemia.
Arch. int. Pharmacodyn. 176, 249 (1968)
2. Barter, P.J., Carroll, K.F., Nestel, P.J.:
Diurnal fluctuations in triglycerides, free fatty acids, and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man.
J. Clin. Invest. 50, 583-591 (1971)
3. Berge, K.G., Achor, R.W.P., Christensen, N.A., Mason, H.L., Barker, N.W.:
Hypercholesteremia and nicotinic acid.
Amer. J. Med. 31, 24-36 (1961)
4. Bergström, J., Hultman, E., Jorfeldt, L., Pernow, B., Wahren, Y.:
Effect of nicotinic acid on physical working capacity and on metabolism of muscle glycogen in man.
J. appl. Physiol. 26, 170 (1969)
5. Björntorp, P.:
The effect of nicotinic acid on adipose tissue metabolism in vitro.
Metabolism 14, 836 (1965)
6. Boberg, J., Carlson, L.A., Fröberg, S., Olsson, A., Orö, E., Rössner, S.:
Effects of chronic treatment with nicotinic acid on intravenous fat tolerance and postheparin lipoprotein-lipase activity in man.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 465, 1971

7. Böning, D., et al.:
Diurnal variations of protein and electrolyte concentrations in plasma and red cells of normal man.
Eur. J. Appl. Physiol. 32, 239-250 (1974)
8. Buchsbaum, M., Harris, E.K.:
Diurnal variations in serum and urin electrolytes.
J. appl. Physiol. 30, 27-35 (1971)
9. Büber, V., Felber, J.-P.:
Action of β -pyridylcarbinol on free fatty acid mobilisation in man.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 193 (1971)
10. Büber, V., Felber, J.-P.:
Blood level of various hormones in man treated with β -pyridylcarbinol.
In: Metabolic effects of nicotinic acids and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 977 (1971)
11. Büber, V., Felber, J.-P., Vanotti, A.:
Verbesserung der oralen Glucosetoleranz durch akute medikamentöse Verminderung der freien Fettsäuren im Plasma.
Schweiz. med. Wschr. 98, 711-713 (1968)
12. Bühlmann, A.A., Froesch, E.R.:
Pathophysiologie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1972)
13. Butcher, R.W.:
Effects of nicotinic acid on cyclic AMP levels in rat adipose tissue.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 347 (1971)

14. Carlson, L.A.:
Studies on the effect of nicotinic acid on catecholaminestimulated lipolysis in adipose tissue in vitro.
Acta med. scand. 173, 719, (1963)
15. Carlson, L.A., Orö, L.:
The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Demonstration of a metabolic type of sympathocolysis.
Acta med. scand. 172, 641 (1962)
16. Carlson, L.A., Orö, L.:
Acute effect of a sustained release pyridylpreparation Ronicol^R Retard, on plasm free fatty acids.
Acta med. scand. 186, 337 (1969)
17. Carlson, L.A., Orö, L.:
Persistence of the inhibitory effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipid mobilisation during prolonged treatment with nicotinic acid.
J. Atheroscler. Res. 5, 436 (1965)
18. Carlson, L.A., Orö, L., Östman, J.:
Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia.
Acta med. scand. 183, 457 (1968)
19. Carlson, L.A., Orö, L., Östman, J.:
Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of treatment.
J. Atheroscler. Res. 8, 667 (1968)
20. Csorba, T.R., Matsudi, I., Kalant, N.:
Effects of insulin and diabetes on flux rates of plasma glucose and free fatty acids.
Metabolism 15, 262, (1966)

21. Dahme, E.:
Das Schwein, ein Versuchstier für experimentelle
Arterioskleroseforschung.
Z. Ges. exp. Med. 145, 305-311 (1968)
22. Dahme, E.:
Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford Minia-
turschwein unter normalen und experimentellen Be-
dingungen.
Atherosclerosis 14, 153-168 (1971)
23. De Ritter, E.:
Evaluation of nicotinicalcohol timespan tablets in
humans by urinary excretion tests.
Drug standards 28:2, 33-39 (1960)
24. Dole, V.P., Meinerts, T.:
Microdetermination of long chain fatty acids in
plasma and tissue.
J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)
25. Estes, E.H., Bogonoff, M.D., Friedberg, S.J.:
The effect of insulin on non-esterified fatty acids
release from human leg.
J. Clin. Invest. 38, 2131 (1959)
26. Felber, J.-P., Büber, V.:
Effect of nicotinic acid derivative on glucose and
glucose tolerance in animal and man.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 695, 1971
27. Friederich, G.:
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen
Forschung.
Dtsch. Ges. Wes. 23, 1143-1148 (1968)

28. Fröberg, S.O., Boberg, J., Carlson, L.A., Eriksson, M.:
Effects of nicotinic acid on the diurnal variation
of plasma levels of glucose, free fatty acids, tri-
glycerides and cholesterol and of urinary excretion
of catecholamines.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 167, 1971
29. Gaut, Z.N., Solomon, H.M., Miller, O.N.:
The influence of antilipemic doses of nicotinic acid
on carbohydrate tolerance and plasma insulin levels
in man.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 923, 1971
30. Gaut, Z.N., Taylor, W.J.R.:
Effect of large doses of nicotinylalcohol on serum
lipid levels and carbohydrate tolerance.
J. clin. Pharmacol. 8, 370-376 (1968)
31. Gries, F.A., Berger, M., Oberdisse, K.:
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des
Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologica 4, 262-267, (1968)
32. Hales, C.N., Randle, P.J.:
Immunoassay of insulin with insulinantibody precipi-
tate.
Biochem. j. 88, 137-146 (1963)
33. Hansen, A.P., Johansen, K.:
Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty
acids, insulin, glucagon, and growth hormone in nor-
mal and juvenil diabetics.
Diabetologica 6, 27-33, (1970)

34. Hartmann, G.:
Effect of β -pyridylcarbinol on serum triglycerides
in fasting man.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 435, 1971
35. Hartmann, G., Gey, F., Lorch, E.:
Effects of β -pyridylcarbinol on plasma free fatty
acids in young male.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p.183, 1971
36. Hasselblatt, A., Panten, U., Poser, W.:
Effect of antilipolysis on adrenal cortical function
in the rat,
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 1003, 1971
37. Havel, R.J.:
Early effects of fasting and of carbohydrate ingestion
on lipids and lipoproteins of serum in man.
J. Clin. Invest. 36, 855 (1957)
38. Jacobs, R.S., Grebner, M.S., Cook, D.L.:
Effect of nicotinic acid on serum triglyceride, chol-
esterol, and chylomicrons in rats.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 119, 1117 (1965)
39. Jahnke, K., Gries, F.A.:
Endokrine Regulation des Fettstoffwechsels.
Med. und Ernährung 6, 77
40. Jones, D.P., Arly, R.A.:
Effects of insulin on triglyceride and free fatty acid
metabolism in ~~man~~ man.
Metab. Clin. Exp. 4, 1287 (1965)

41. Kalich, J., Krumbacher, K., Ruf, B.:
Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung, sowie
einige physiologische Daten des Hanford-Miniatur-
schweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 312-325 (1968)
42. Kushinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964
43. Lammers, W., Siderius, P., Gaarenstroom, J.H.:
The effect of nicotinic acid on the blood sugar
level.
Acta physiol. pharmacol. neerl. 1, 193 (1950)
44. Lee, K.W., Ellis, R.M., Sigal, M.K.:
Some insulin-like effect of nicotinic acid observed
with isolated epididymal adipose tissue.
Biochem. biophys. Acta (Amst) 49, 408 (1961)
45. Löffler, G., Trauschold, J.:
Influence of nicotinic acid on insulin secretion
in vivo and in vitro.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p.933 (1971)
46. Lommer, D., Distler, A., Nast, H.P., Sinterhauf, K.,
Walter, U., Wolff, H.P.:
Tagesprofile von Plasmaaldosteron, -Cortisol, -Renin,
- Angiotensinogen und -Angiotensinasen bei Normalper-
sonen.
Klin. Wschr. 54, 123-130 (1976)
47. Lydtin, H., Pieper, M., Kusus, T., Schnelle, K.,
Zöllner, N.:
Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena por-
tae, Vena cava, den rechten Vorhof und in den Magen des
Miniaturschweines.
Z. Ges. exp. Med. 149, 279-282 (1969)

48. Magee, D.F., Hong, S.S.:
Studies on pancreatic physiology in pigs.
In.: Swine in biochemical research, p. 109, Seattle
49. Marks, V.:
Effect of β -pyridylcarbinol on fasting plasma tri-
glycerides in hyperlipoproteinemic subjects.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 433 (1971)
50. Marshall, M., Lydtin, H., Krawietz, W., Hagen, R.,
Schuckert, G., Hess, H., Zöllner, N.:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experi-
mentellen Medizin.
Res. exp. Med. 157, 300-316 (1972)
51. Marshall, M., Lydtin, H., Krawietz, W., Schuckert, G.,
Lohmöller, R., Zöllner, N.:
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniatur-
schwein.
Zbl. Vet. Med. 19, 214 (1972)
52. Marshall, M., Schmidt, G., Sprandel, U.:
Beeinflussung von Plasmaglukose, Insulin, Kalium,
freie Fettsäuren und Hämatokrit durch β -Pyridyl-
carbinol beim Miniaturschwein.
Zbl. Vet. Med. 21, 492-498 (1974)
53. Marshall, M., Schuckert, G., Sprandel, U., Zöllner, N.:
Zirkadiane Schwankungen von Plasmaglukose und Insulin
beim jungen Miniaturschwein.
Zbl. Vet. Med. 20, 382-387 (1973)
54. Marshall, M., Zöllner, N.:
Wirkung von β -Pyridylcarbinol auf Glucose- und In-
sulinspiegel unter Glucosedauerinfusion.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 403-406 (1974)

55. Marshall, M., Zöllner, N.:
Excretion of water, electrolytes, and glucose in men treated with β -pyridylcarbinol.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 1063 (1971)
56. Miettinen, T.A., Taskinen, M.R., Pelkonen, R., Nikkilä, E.A.:
Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of nicotinic acid. Acta med. scan. 186, 247 (1969)
57. Nikkilä, E.A.:
Effect of nicotinic acid on adipose tissue lipoproteinlipase and removal rate of plasma triglycerides. In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p.487 (1971)
58. Nikkilä, E.A., Miettinen, T.A.:
Nicotinic acid and glucogenesis in man.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 753 (1971)
59. Partale, V.:
Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin in Plasma und Serum von Kälbern und Kühen.
Inaug.- Dissertation, Hannover (1971)
60. Pereira, J.N.:
The plasma free fatty acid rebound, induced by nicotinic acid.
J. Lipid Res. 8, 239 (1967)
61. Raaflaub, J.:
Zur Pharmakokinetik von Ronicol retard.
Med. Pharmacol. exp. 16, 393-398 (1967)

62. Raaflaub, J.:
Zur Umwandlung von β -Pyridylcarbinol in Nicotinsäure
im tierischen Organismus.
Experientia 22, 258-259 (1966)
63. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme,
E.A.:
The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin
sensitivty and the metabolic disturbances of diabe-
tes mellitus.
Lancet 1, 785 (1963)
64. Root, M.A., Ashmore, J.:
The hypoglycemic activity of nicotinic acid in rats.
Nannyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 248,
117 (1964)
65. Sauwald, R., Wagner, H.:
Enzyme des Kohlerhydrat-, Fett- und Eiweißstoff-
wechsels in Gefäßen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 333 (1968)
66. Schuck, M.:
Untersuchungen zur Prüfung der Glucosetoleranz beim
Hanfordschwein.
Inaug.- Dissertation, München (1975)
67. Sinterhauf, K., Herzog, P., Lommer, P.:
Beurteilung des circadianen Cortisolrhythmus an
Hand von Dreipunkt-Tagesprofilen des Plasmacortisols.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1537-1540 (1975)
68. Snedecor, G.W., Cochran, W.G.:
Statistical Methods, ed. 6
The Iowa State University Press, Ames, Iowa (1966)

69. Stauffacher, W., Assau, R., Gey, K.F., Renold, A.E.:
Effects of β -pyridylcarbinol on levels of immuno-
reactive insulin in pancreas and blood of intact rats.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivatives, H. Huber, Bern, p. 931, 1971
70. Svedmyr, N., Harthorn, L., Lindholm, L.:
Dose-response relationship between concentration of
free nicotinic acid of plasma and some metabolic
circulatory effects after administration of nico-
tinic acid and pentaerythritoltetranicotinate in
man.
In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its deri-
vatives, H. Huber, Bern, p. 63, 1971
71. Talmage, R.V., Roycroft, J.H., Anderson, J.J.B.:
Daily fluctuations in plasma calcium, phosphate,
and their radionuclide concentrations in the rat.
Calcif. Tissue Res. 17 (2), 91-102 (1975)
72. Vries, J., van der :
Immunoassay of cortisol with cortisolantibody pre-
cipitate.
Acta endocrinologica 38, 399 (1961)
73. Wilcoxon, F., Wilcox, R.A.:
Some rapid approximate statistical procedures.
Lederle Laboratories, Pearl River, New York, p. 34,
(1964)
74. Wolfram, G., Keller, Ch., Kiliani, S., Zöllner, N.:
Behandlung von Hyperlipidämien.
Dtsch. med. Wschr. 101, 76-81 (1976)
75. Zöllner, N.:
Effect of nicotinic acid and some derivatives on

blood levels of triglycerides of man.

In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 427, 1971

76. Zöllner, N., Gudenzi, M.:

Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridylcarbinol.

Med. Klin. 61, 1996-2001 (1966)

77. Zöllner, N., Marshall, M.:

Effect of β -pyridylcarbinol on plasma free fatty acids.

In.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives, H. Huber, Bern, p. 197, 1971

78. Zöllner, N., Tacconi, M.:

Über die Konzentration einiger Lipide in Serum und Organen des Miniaturschweines und ihre Abhängigkeit vom Alter des Tieres.

Z. Ges. exp. Med. 145, 326 (1968)

Lebenslauf

Am 13. Januar 1950 wurde ich als Tochter des Diplomingenieurs Erich Sorg und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Dehn, in München geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule an der Herterichstraße in München-Solln, anschließend das Neusprachliche Gymnasium Icking im Isartal, wo ich 1969 das Abitur ablegte. Im Oktober 1969 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität in München, bestand 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1972 die ärztliche Vorprüfung und legte von März bis Juli 1975 das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab. Die Approbation als Arzt wurde mir am 27. Januar 1977 erteilt.

